

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

 Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

THUỐC TIÊM ĐÔNG KHÔ

COLISODI

“THUỐC ĐỘC”

“Để xa tầm tay trẻ em”

“Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng”

THÀNH PHẦN

Hoạt chất

Mỗi lọ thuốc tiêm đông khô COLISODI 0,5 MIU chứa Colistimethate sodium 500.000 IU (tương đương Colistin base 16,67 mg).

Mỗi lọ thuốc tiêm đông khô COLISODI 1 MIU chứa Colistimethate sodium 1.000.000 IU (tương đương Colistin base 33,33 mg).

Mỗi lọ thuốc tiêm đông khô COLISODI 2 MIU chứa Colistimethate sodium 2.000.000 IU (tương đương Colistin base 66,67 mg).

Mỗi lọ thuốc tiêm đông khô COLISODI 3 MIU chứa Colistimethate sodium 3.000.000 IU (tương đương Colistin base 100 mg).

Mỗi lọ thuốc tiêm đông khô COLISODI 4,5 MIU chứa Colistimethate sodium 4.500.000 IU (tương đương Colistin base 150 mg).

Tá dược: Không có

Mỗi ống dung môi chứa: Nước cất pha tiêm.

DẠNG BÀO CHẾ: Thuốc tiêm đông khô.

Mô tả sản phẩm:

Lọ thuốc tiêm đông khô: Bột đông khô màu trắng đến trắng ngà.

Ống dung môi: Dung dịch trong suốt, không màu.

CHỈ ĐỊNH

COLISODI dùng đường tiêm tĩnh mạch được chỉ định cho người lớn và trẻ em bao gồm cả trẻ sơ sinh trong các trường hợp nhiễm khuẩn nặng do vi khuẩn Gram âm hiếu khí ở bệnh nhân bị giới hạn về lựa chọn điều trị.

COLISODI dùng đường xông hít được chỉ định ở bệnh nhân xơ nang bị nhiễm khuẩn phổi mạn tính do *Pseudomonas aeruginosa*.

Cần xem xét kỹ các hướng dẫn chính thức về việc sử dụng kháng sinh hợp lý.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

LIỀU DÙNG

Điều trị toàn thân

Liều dùng và thời gian điều trị nên được tính toán tùy theo mức độ nghiêm trọng của nhiễm khuẩn cũng như đáp ứng lâm sàng. Nên tuân thủ theo các hướng dẫn điều trị.

Liều dùng được biểu thị bằng đơn vị quốc tế (IU) của colistimethate sodium (CMS). Một bảng chuyển đổi từ CMS (đơn vị tính IU) thành CMS (đơn vị tính mg) tương ứng hoạt tính của colistin base (CBA) (đơn vị tính mg).

Liều khuyến cáo sau được đưa ra dựa trên dữ liệu dược động học ở những bệnh nhân mắc bệnh nặng.

Người lớn và thanh thiếu niên

Liều duy trì 9 triệu IU/ngày chia làm 2-3 lần.

Ở những bệnh nhân bệnh nặng, nên sử dụng liều tải 9 triệu IU.

Khoảng cách dùng tối ưu nhất cho liều duy trì đầu tiên vẫn chưa được xác định.

Một số trường hợp bệnh nhân có chức năng thận tốt, có thể cần liều tải và liều duy trì lên tới 12 triệu IU. Tuy nhiên, kinh nghiệm lâm sàng với mức liều này cực kỳ hạn chế và tính an toàn chưa được thiết lập.

Liều tải áp dụng cho cả bệnh nhân có chức năng thận bình thường và suy giảm, bao gồm cả những người đang trị liệu thay thế thận.

Suy thận

Cần hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận, nhưng do dữ liệu dược động học trên bệnh nhân suy giảm chức năng thận còn rất hạn chế, vì vậy có thể hiệu chỉnh liều theo chỉ dẫn sau:

Giảm liều được khuyến cáo cho những bệnh nhân có độ thanh thải creatinine < 50 ml/phút: nên chia liều 2 lần/ngày.

Độ thanh thải creatinine (ml/phút)	Liều dùng hàng ngày
30 – dưới 50	5,5 - 7,5 triệu IU
10 – dưới 30	4,5 - 5,5 triệu IU
< 10	3,5 triệu IU

Thăm phân máu và thẩm tách – siêu lọc máu liên tục:

Colistin đường như có thể thẩm tách thông qua thẩm phân máu thông thường và thẩm tách – siêu lọc máu tĩnh mạch – tĩnh mạch liên tục (CVVHF, CVVHDF). Có rất ít dữ liệu từ các nghiên cứu dược động học dân số ở bệnh nhân điều trị thay thế thận. Liều khuyến cáo không thể được thực hiện. Các chỉ dẫn sau đây có thể được xem xét.

- Thăm phân máu

Ngày không thăm phân máu: 2,25 triệu IU/ngày (2,2 - 2,3 triệu IU/ngày)

Ngày thăm phân máu: 3 triệu IU/ngày trong những ngày thăm phân máu, được dùng sau khi thăm phân máu. Khuyến cáo chia liều 2 lần/ngày.

- CVVHF/CVVHDF: Như bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Liều khuyến cáo là 3 lần/ngày.

Suy gan: Chưa có dữ liệu ở bệnh nhân suy gan. Nên thận trọng khi sử dụng colistimethate sodium ở những bệnh nhân này.

Người cao tuổi: Cần cân nhắc không hiệu chỉnh liều ở người cao tuổi có chức năng thận bình thường.

Trẻ em:

Các dữ liệu hỗ trợ liều dùng cho trẻ em còn rất hạn chế. Chức năng thận nên được cân nhắc để lựa chọn liều. Liều dựa trên cân nặng không tính mỡ.

Trẻ em ≤ 40 kg: 75.000 – 150.000 IU/kg/ngày chia làm 3 lần.

Đối với trẻ em có cân nặng > 40 kg: nên sử dụng liều như liều dùng cho người lớn.

Việc sử dụng liều > 150.000 IU/kg/ngày đã được báo cáo ở trẻ em bị xơ nang.

Không có dữ liệu liên quan đến việc sử dụng hoặc hàm lượng liều tải ở trẻ em bị bệnh nặng.

Không có khuyến cáo nào về liều được thiết lập ở trẻ em có chức năng thận suy giảm.

Tiêm nội tủy hoặc trong não thất:

Dựa trên dữ liệu hạn chế, liều sau được khuyến cáo ở người lớn:

- Trong não thất: 125.000 IU/ngày
 - Liều tiêm nội tủy: Không nên vượt quá những khuyến cáo cho sử dụng trong não thất.
- Không có liều khuyến cáo cụ thể ở trẻ em cho đường dùng nội tủy và não thất.

Xông hít

COLISODI đường xông hít phải được sử dụng dưới sự giám sát của bác sĩ có kinh nghiệm. Liều có thể được điều chỉnh tùy theo mức độ nghiêm trọng của bệnh và đáp ứng lâm sàng của bệnh nhân.

Người lớn, thanh thiếu niên và trẻ em trên 2 tuổi:

Liều khuyến cáo: 1 – 2 triệu IU x 2 – 3 lần/ngày (tối đa 6 triệu IU/ngày).

Trẻ em dưới 2 tuổi:

Liều khuyến cáo: 0,5 – 1 triệu IU x 2 lần/ngày (tối đa 2 triệu IU/ngày).

Không cần điều chỉnh liều ở người già, người suy thận và suy gan.

CÁCH DÙNG

Colistimethate sodium được tiêm truyền tĩnh mạch chậm trong 30 - 60 phút.

Bệnh nhân có thiết bị đặt buồng tiêm tĩnh mạch (TIVAD) tại chỗ có thể chịu được việc tiêm bolus lên tới 2 triệu IU/10 ml trong ít nhất 5 phút.

Colistimethate sodium trải qua quá trình thủy phân thành colistin base có hoạt tính trong nước. Để chuẩn bị liều, đặc biệt là khi cần kết hợp nhiều lọ, việc pha chế liều cần thiết phải được thực hiện bằng kỹ thuật vô trùng nghiêm ngặt.

Hoàn nguyên lọ bột thuốc

Dung dịch tiêm tĩnh mạch: hoàn nguyên lọ bột thuốc với ống nước cất pha tiêm 5 ml hoặc 10 ml kèm theo, lắc nhẹ để tránh tạo bọt. Dung dịch sau khi pha nên dùng ngay lập tức. Nếu chưa dùng ngay lập tức, điều kiện và thời gian bảo quản trước khi sử dụng là thuộc về trách nhiệm của người dùng. Thông thường là không quá 24 giờ ở 2–8°C.

Đối với các chỉ định tiêm nội tủy hoặc trong não thất thì lọ bột thuốc sau khi hoàn nguyên nên được sử dụng ngay lập tức.

Dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch: hoàn nguyên lọ bột thuốc với ống nước cất pha tiêm 5 ml hoặc 10 ml kèm theo, lắc nhẹ để tránh tạo bọt, sau đó pha loãng tiếp với 50 ml dung dịch natri clorid 0,9%. Dung dịch sau khi pha nên dùng ngay lập tức. Dung dịch này chỉ dùng một lần duy nhất và nên loại bỏ bất kỳ dung dịch dư thừa nào.

Xông hít: hoàn nguyên lọ bột thuốc với nước cất pha tiêm hoặc hỗn hợp nước cất pha tiêm và dung dịch natri clorid 0,9% tỉ lệ 50:50 hoặc dung dịch natri clorid 0,9%. Thể tích hoàn nguyên phải theo hướng dẫn sử dụng của máy xông hít và thông thường không quá 4 ml. Trong quá trình hoàn nguyên lắc nhẹ để tránh tạo bọt. Dung dịch hoàn nguyên chỉ dùng một lần duy nhất và nên loại bỏ bất kỳ dung dịch dư thừa nào.

BẢNG CHUYỂN ĐỔI LIỀU DÙNG

Ở Châu Âu, colistimethate sodium (CMS) phải được kê đơn và chỉ dùng theo đơn vị quốc tế (IU). Đã có xảy ra các nhầm lẫn và sai sót khi dùng thuốc do có sự khác nhau về liều liên quan đến hiệu lực. Ở Mỹ và các nước khác trên thế giới, liều dùng được tính bằng miligam hoạt tính của colistin base (mg CBA).

Bảng chuyển đổi sau đây đưa ra thông tin và các giá trị trên danh nghĩa và chỉ gần đúng.

Bảng chuyển đổi Colistimethate sodium (CMS)

Hiệu lực		Colistimethate sodium (mg)*
Colistimethate sodium (IU)	Hoạt tính của colistin base (CBA) (mg)	
12.500	0,4	1
150.000	5	12
500.000	16,67	40
1.000.000	33,33	80
2.000.000	66,67	160
3.000.000	100	240
4.500.000	150	360
9.000.000	300	720

*Hoạt lực của hoạt chất = 12.500 IU/mg

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với colistimethate sodium (colistin) hoặc polymyxin B.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

Cần cân nhắc việc dùng đồng thời colistimethate sodium đường tĩnh mạch với một kháng sinh khác bất cứ khi nào có thể, tính đến khả năng còn nhạy cảm của chủng gây bệnh được điều trị. Đã có báo cáo về phát triển đề kháng colistin tĩnh mạch khi sử dụng đơn trị liệu. Nên xem xét sử dụng đồng thời colistimethate sodium với kháng sinh khác để ngăn chặn sự kháng thuốc.

Dữ liệu lâm sàng về hiệu quả và độ an toàn của colistimethate sodium đường tĩnh mạch còn hạn chế. Các liều khuyến cáo ở tất cả các đối tượng đều dựa trên dữ liệu hạn chế (dữ liệu lâm sàng và được động học/dược lực học). Đặc biệt, dữ liệu an toàn còn hạn chế trong việc sử dụng liều cao (> 6 triệu IU/ngày) và liều tải, đối với các đối tượng đặc biệt (bệnh nhân suy thận và trẻ em). Chỉ nên sử dụng colistimethate sodium khi các thuốc kháng sinh thường được kê đơn không hiệu quả hoặc không thích hợp.

Thực hiện theo dõi chức năng thận khi bắt đầu điều trị và theo dõi thường xuyên trong quá trình điều trị ở tất cả bệnh nhân. Liều dùng của colistimethate sodium cần được hiệu chỉnh theo độ thanh thải creatinine. Những bệnh nhân bị giảm thể tích máu hoặc những người đang dùng các loại thuốc có khả năng gây độc cho thận có nguy cơ nhiễm độc thận cao hơn từ colistin. Đã có báo cáo trong một số nghiên cứu xảy ra độc tính trên thận có liên quan đến liều tích lũy và thời gian điều trị. Cần cân bằng lợi ích giữa thời gian điều trị kéo dài với khả năng tăng nguy cơ nhiễm độc thận.

Thận trọng khi dùng colistimethate sodium cho trẻ < 1 tuổi vì chức năng thận chưa hoàn chỉnh ở nhóm tuổi này. Hơn nữa, ảnh hưởng của chức năng thận và chức năng chuyển hóa chưa được hoàn chỉnh trong việc chuyển đổi colistimethate sodium thành colistin chưa được biết đến.

Trong trường hợp có phản ứng dị ứng, phải ngừng điều trị colistimethate sodium và thực hiện các biện pháp thích hợp.

Nồng độ colistimethate sodium trong huyết thanh cao, có thể do quá liều hoặc sai sót trong việc giảm liều ở bệnh nhân suy thận, đã được báo cáo dẫn đến các ảnh hưởng gây độc thần kinh như dị cảm ở mặt, yếu cơ, chóng mặt, nói nhảm, bất ổn vận mạch, rối loạn thị giác, lú lẫn, rối loạn tâm thần và ngưng thở. Tiến hành theo dõi đối với trường hợp dị cảm quanh miệng và dị cảm ở tứ chi (đây là dấu hiệu quá liều).

Colistimethate sodium được chứng minh làm giảm sự giải phóng trước synap của

acetylcholine ở thần kinh cơ, nên sử dụng thận trọng và chỉ khi cần thiết ở những bệnh nhân bị nhược cơ.

Ngừng hô hấp đã được báo cáo sau khi tiêm bắp colistimethate sodium. Suy giảm chức năng thận làm tăng khả năng ngưng thở và phong bế thần kinh cơ sau khi dùng colistimethate sodium.

Nên sử dụng thận trọng colistimethate sodium ở những bệnh nhân bị rối loạn chuyển hóa porphyrin.

Giống như khi sử dụng tất cả các kháng sinh khác, có thể xảy ra viêm đại tràng do kháng sinh và viêm đại tràng giả mạc khi bệnh nhân điều trị với colistimethate sodium. Có thể xảy ra ở mức độ từ nhẹ đến nguy hiểm tính mạng. Vì vậy, cần phải xem xét chẩn đoán bệnh này ở những bệnh nhân bị tiêu chảy trong hoặc sau khi sử dụng colistimethate sodium. Ngừng điều trị colistimethate sodium và xem xét điều trị cụ thể cho *Clostridium difficile*. Không nên dùng với các thuốc ức chế nhu động ruột.

Với nồng độ thích hợp trên lâm sàng, colistimethate sodium đường tiêm tĩnh mạch không vượt qua hàng rào máu não. Việc sử dụng colistimethate sodium đường nội tủy hoặc não thất trong điều trị viêm màng não chưa được nghiên cứu một cách hệ thống trong các thử nghiệm lâm sàng và chỉ được hỗ trợ bởi các trường hợp đã được báo cáo. Dữ liệu hỗ trợ trên lý thuyết còn rất hạn chế. Tác dụng không mong muốn thường gặp nhất trong điều trị colistimethate sodium là viêm màng não vô khuẩn.

Co thắt phế quản có thể xảy ra khi hít phải kháng sinh và có thể được ngăn chặn hoặc điều trị bằng cách sử dụng beta₂-agonist. Nếu có vấn đề, nên ngừng điều trị.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai

Không có đầy đủ dữ liệu cho việc sử dụng colistimethate sodium ở phụ nữ mang thai. Nghiên cứu liều duy nhất trong thai kỳ ở người cho thấy colistimethate sodium đi qua nhau thai và có thể gây nguy cơ nhiễm độc thai nhi nếu dùng liều lặp lại cho bệnh nhân đang mang thai. Không có đầy đủ các nghiên cứu liên quan đến ảnh hưởng của colistimethate sodium đến sinh sản và phát triển trên động vật. Chỉ nên sử dụng colistimethate sodium trong thai kỳ nếu lợi ích cho người mẹ vượt trội so với nguy cơ tiềm ẩn cho thai nhi.

Phụ nữ cho con bú

Colistimethate sodium bài tiết qua sữa mẹ. Chỉ nên dùng colistimethate sodium cho phụ nữ đang cho con bú khi thật cần thiết.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC ĐẾN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Trong quá trình điều trị colistimethate sodium có thể xảy ra phản ứng độc thần kinh, có thể gây ra chóng mặt, lú lẫn hoặc rối loạn thị giác. Bệnh nhân nên được cảnh báo không được lái xe hoặc vận hành máy móc nếu các triệu chứng này xảy ra.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Tương tác thuốc

Thận trọng khi sử dụng đồng thời colistimethate sodium tĩnh mạch với các thuốc có khả năng gây độc cho thận hoặc độc thần kinh.

Cần thận trọng khi sử dụng đồng thời với các công thức khác của colistimethate sodium do có ít kinh nghiệm và có khả năng tăng nhiễm độc.

Không có nghiên cứu tương tác *in vivo* nào được thực hiện. Cơ chế chuyển đổi colistimethate sodium thành chất có hoạt tính colistin không đặc trưng. Cơ chế thải trừ của colistin không rõ ràng, bao gồm cả cơ chế thải trừ qua thận. Trong các nghiên cứu *in vitro* trong tế bào gan người, colistimethate sodium hoặc colistin không gây cảm ứng bất kỳ enzyme P450 (CYP) nào được thử nghiệm (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 và 3A4/5).

Khả năng tương tác thuốc-thuốc nên được lưu ý khi colistimethate sodium dùng chung với các thuốc ức chế hoặc cảm ứng các enzyme chuyển hóa hoặc các loại thuốc được biết là cơ chất cho cơ chế vận chuyển thận.

Do ảnh hưởng của colistin đối với việc giải phóng acetylcholine, các thuốc giãn cơ không khử cực nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân dùng colistimethate sodium vì có thể làm kéo dài tác dụng.

Thận trọng trong việc sử dụng đồng thời colistimethate sodium và các kháng sinh macrolide như azithromycin và clarithromycin, hoặc các fluoroquinolone như norfloxacin và ciprofloxacin ở những bệnh nhân bị nhược cơ.

Nên tránh sử dụng đồng thời colistimethate sodium với các sản phẩm thuốc khác có nguy cơ gây độc thần kinh và/hoặc độc tính trên thận. Chúng bao gồm các kháng sinh aminoglycoside như gentamicin, amikacin, netilmicin và tobramycin. Có thể làm tăng nguy cơ độc tính trên thận nếu dùng đồng thời với thuốc kháng sinh cephalosporin.

Tương kỵ

Tránh trộn dung dịch truyền, dung dịch tiêm và dung dịch xông hít có colistimethate sodium với thuốc khác.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Sử dụng điều trị toàn thân

Khả năng xảy ra các phản ứng không mong muốn có liên quan đến tuổi tác, chức năng thận và thể trạng của bệnh nhân.

Ở bệnh nhân xơ nang, các phản ứng không mong muốn trên thần kinh đã được báo cáo lên đến 27% bệnh nhân. Các trường hợp này thông thường là nhẹ và có thể giải quyết được trong quá trình điều trị hoặc ngay sau khi điều trị.

Độc thần kinh có thể liên quan đến quá liều thuốc, không giảm liều ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận và sử dụng đồng thời với thuốc phong tỏa thần kinh cơ hoặc các thuốc khác có tác động tương tự trên thần kinh. Giảm liều có thể làm giảm triệu chứng. Triệu chứng có thể bao gồm ngưng thở, rối loạn cảm giác thoáng qua (ví dụ như dị cảm ở mặt và chóng mặt) và hiếm khi gặp trường hợp bất ổn vận mạch, nói líu lỉu, rối loạn thị giác, lú lẫn hoặc rối loạn tâm thần.

Tác dụng không mong muốn trên chức năng thận đã được ghi nhận, thông thường là sau khi dùng liều cao hơn liều khuyến cáo ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường, hoặc không giảm liều ở bệnh nhân suy thận hoặc trong quá trình điều trị có sử dụng đồng thời các thuốc gây độc thận khác. Triệu chứng thông thường được hồi phục khi ngưng điều trị.

Ở bệnh nhân bị xơ nang được điều trị với giới hạn liều khuyến cáo, hiếm khi xảy ra độc thận (dưới 1%). Ở bệnh nhân không có xơ hóa nang bị bệnh nặng phải nhập viện, ghi nhận khoảng 20% bệnh nhân có dấu hiệu độc thận.

Phản ứng quá mẫn bao gồm phát ban da và sốt do thuốc đã được ghi nhận. Nếu xảy ra, nên ngưng điều trị.

Có thể xảy ra kích ứng tại chỗ ở vị trí tiêm.

Xông hít:

Xông hít có thể gây ra ho hoặc co thắt phế quản.

Đau họng hoặc đau miệng đã được ghi nhận và có thể là do nhiễm nấm *Candida albicans* hoặc quá mẫn. Việc phát ban da cũng có thể chỉ ra là quá mẫn cảm, nếu điều này xảy ra, nên ngừng điều trị.

THÔNG BÁO NGAY CHO BÁC SĨ HOẶC DƯỢC SĨ NHỮNG PHẢN ỨNG CÓ HẠI GẶP PHẢI KHI SỬ DỤNG THUỐC

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Quá liều

Có thể dẫn đến phong bế thần kinh cơ gây yếu cơ, ngưng thở và ngừng hô hấp. Quá liều cũng có thể gây suy thận cấp tính do giảm lượng nước tiểu và tăng nồng độ BUN và creatinine trong huyết thanh.

Cách xử trí

Không có thuốc giải độc đặc hiệu, xử trí bằng cách điều trị hỗ trợ. Các biện pháp làm tăng tỷ lệ thải trừ colistin, ví dụ: bài niệu cưỡng bức bằng mannitol, thẩm phân máu kéo dài hoặc thẩm phân phúc mạc, nhưng hiệu quả chưa được biết.

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ

Dược lực học

Nhóm dược lý: Kháng sinh nhóm polymyxin

Mã ATC: J01XB01

Cơ chế hoạt động

Colistimethate sodium (colistin) là một kháng sinh polypeptide thuộc nhóm polymyxin. Các kháng sinh polymyxin làm tổn hại màng tế bào vi khuẩn dẫn đến gây chết vi khuẩn. Polymyxin là lựa chọn cho vi khuẩn Gram âm hiếu khí có màng ngoài kỵ nước.

Cơ chế kháng thuốc

Các vi khuẩn kháng thuốc có đặc trưng là sự thay đổi các nhóm phosphate của lipopolysaccharide bằng ethanolamine hoặc bằng aminoarabinose. Các vi khuẩn Gram âm kháng thuốc tự nhiên, chẳng hạn như *Proteus mirabilis* và *Burkholderia cepacia* có sự thay thế hoàn toàn các nhóm phosphate lipid bằng ethanolamine hoặc aminoarabinose.

Có khả năng đề kháng chéo giữa colistin (polymyxin E) và polymyxin B. Vì cơ chế hoạt động của các polymyxin khác với cơ chế của các tác nhân kháng khuẩn khác, nên khả năng đề kháng với colistin và polymyxin bởi cơ chế nêu trên sẽ không có khả năng dẫn đến sự đề kháng với các loại thuốc khác.

Mối tương quan giữa PK/PD: Polymyxin đã được báo cáo là có tác dụng diệt khuẩn phụ thuộc vào nồng độ ở các vi khuẩn nhạy cảm. fAUC/MIC được coi là tương quan với hiệu quả lâm sàng.

EUCAST Breakpoints	Nhạy cảm (S)	Kháng thuốc (R) ^a
<i>Acinetobacter</i>	$S \leq 2$	$R > 2 \text{ mg/L}$
<i>Enterobacteriaceae</i>	$S \leq 2$	$R > 2 \text{ mg/L}$
<i>Pseudomonas</i> spp	$S \leq 4$	$R > 4 \text{ mg/L}$

a: Breakpoints áp dụng với liều 2-3 triệu IU x 3. Liều tải (9 triệu IU) có thể cần.

Tính nhạy cảm

Ti lệ kháng thuốc mắc phải phụ thuộc vào địa lý và thời gian, và có thể có tỷ lệ rất cao đối với một số loài nhất định. Thông tin về sự kháng thuốc ở địa phương rất quan trọng, đặc biệt khi điều trị nhiễm khuẩn nặng.

Chủng nhạy cảm thường gặp

Acinetobacter baumannii
Haemophilus influenzae
Klebsiella spp

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Các vi khuẩn dễ trở thành kháng thuốc
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Achromobacter xylosoxidans</i> (trước đây là <i>Alcaligenes xylosoxidans</i>)
Các vi khuẩn kháng thuốc
<i>Burkholderia cepacia</i> và loài liên quan <i>Proteus</i> species <i>Providencia</i> species <i>Serratia</i> species

Dược động học

Hấp thu

Thông tin về dược động học của colistimethate sodium và colistin còn hạn chế. Có dấu hiệu cho thấy dược động học ở những bệnh nhân bệnh nặng khác với những bệnh nhân bị rối loạn sinh lý ít nghiêm trọng hơn và ở những người tình nguyện khỏe mạnh. Các dữ liệu sau dựa trên các nghiên cứu sử dụng HPLC để xác định nồng độ colistimethate sodium/colistin trong huyết tương.

Sau khi truyền colistimethate sodium, tiền chất không có hoạt tính được chuyển thành chất có hoạt tính colistin. Thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương của colistin chậm, lên tới 7 giờ sau khi dùng colistimethate sodium ở những bệnh nhân bệnh nặng.

Không xảy ra sự hấp thu tại đường tiêu hóa ở người bình thường.

Khi dùng đường xông hít, sự hấp thu được báo cáo có thể phụ thuộc vào kích thước hạt sol khí, thiết bị phun và tình trạng phổi. Các nghiên cứu ở những người tình nguyện khỏe mạnh và bệnh nhân bị nhiều loại nhiễm khuẩn đã báo cáo nồng độ trong huyết thanh từ 0 đến nồng độ trị liệu tiềm năng từ 4 mg/l trở lên. Vì vậy, khả năng hấp thu toàn thân nên được lưu ý khi điều trị cho bệnh nhân bằng đường xông hít.

Phân bố

Thể tích phân bố colistin ở các đối tượng khỏe mạnh thấp và tương đương với dịch ngoại bào. Thể tích phân bố được mở rộng ở các đối tượng bệnh nặng. Tỷ lệ gắn kết với protein ở mức trung bình và giảm ở nồng độ cao hơn. Trong trường hợp không có viêm màng não, sự xâm nhập vào dịch não tủy là tối thiểu, nhưng tăng trong viêm màng não.

Cả colistimethate sodium và colistin đều thể hiện dược động học tuyến tính trong phạm vi liều lâm sàng.

Thải trừ

Người ta ước tính rằng khoảng 30% colistimethate sodium được chuyển thành colistin ở các đối tượng khỏe mạnh, tỷ lệ chuyển đổi của nó phụ thuộc vào độ thanh thải creatinine và khi chức năng thận giảm, phần lớn colistimethate sodium được chuyển thành colistin. Ở những bệnh nhân có chức năng thận rất kém (độ thanh thải creatinine < 30 ml/phút), mức độ chuyển đổi có thể cao tới 60% đến 70%. Colistimethate sodium được loại bỏ chủ yếu qua thận thông qua lọc cầu thận. Ở những đối tượng khỏe mạnh, 60% đến 70% colistimethate sodium được đào thải dưới dạng không đổi trong nước tiểu trong vòng 24 giờ.

Colistin có hoạt tính được thải trừ không hoàn toàn. Colistin trải qua quá trình tái hấp thu tại ống thận và có thể được thải trừ không qua thận hoặc trải qua quá trình chuyển hóa thận với khả năng tích lũy ở thận. Độ thanh thải colistin giảm ở bệnh nhân suy thận, có thể do tăng chuyển đổi colistimethate sodium.

Thời gian bán thải của colistin ở các đối tượng khỏe mạnh và những người bị xơ nang được

báo cáo khoảng 3-4 giờ, với tổng độ thanh thải khoảng 3 lít/giờ. Ở những bệnh nhân nặng, thời gian bán thải kéo dài đến khoảng 9-18 giờ.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

➤ COLISODI 0,5 MIU

Hộp 1 lọ thuốc tiêm đông khô + 1 ống nước cất pha tiêm 5 ml

Hộp 3 lọ thuốc tiêm đông khô + 3 ống nước cất pha tiêm 5 ml

Hộp 5 lọ thuốc tiêm đông khô + 5 ống nước cất pha tiêm 5 ml

➤ COLISODI 1 MIU; COLISODI 2 MIU; COLISODI 3 MIU; COLISODI 4,5 MIU:

Hộp 1 lọ thuốc tiêm đông khô + 1 ống dung môi 10 ml

Hộp 3 lọ thuốc tiêm đông khô + 3 ống dung môi 10 ml

Hộp 5 lọ thuốc tiêm đông khô + 5 ống dung môi 10 ml

BẢO QUẢN: Nơi khô ráo, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng.

HẠN DÙNG

➤ COLISODI 1 MIU và COLISODI 2 MIU: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

➤ COLISODI 0,5 MIU; COLISODI 3 MIU; COLISODI 4,5 MIU: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN: TCCS

Sản xuất tại nhà máy

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM AN THIÊN

Lô C16, Đường Số 9, KCN Hiệp Phước, Huyện Nhà Bè, TP HCM

TP Hồ Chí Minh, ngày 16 tháng 09 năm 2021

GIÁM ĐỐC NHÀ MÁY



ThS. DS. Nguyễn Trung Hiếu